

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/001277

International filing date: 09 February 2005 (09.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE  
Number: 10 2004 006 785.6  
Filing date: 11 February 2004 (11.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 March 2005 (17.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

PCT/EP200 5 / 0 0 1 2 7 7

08.03.05



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:**

10 2004 006 785.6

**Anmeldetag:**

11. Februar 2004

**Anmelder/Inhaber:**

Professor Dr. Herbert M a y r , 82319 Starnberg/DE

**Bezeichnung:**

Verfahren zur CC-Bindungsknüpfung zwischen  
elektrophilen Substraten und  $\pi$ -Verbindungen in  
neutralen bis basischen wässrigen oder alkoholi-  
schen Lösungsmitteln ohne den Einsatz einer Lewis-  
oder Protonensäure

**IPC:**

C 07 B 37/04

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 22. Februar 2005  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag

Werner

## Patentansprüche:

1. Verfahren zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfung durch Umsetzung von Verbindungen des allgemeinen Formeltyps (I)



mit  $\pi$ -Verbindungen in neutralen bis basischen wässrigen oder alkoholischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen, welche eine geringere Nucleophilie aufweisen als das  $\pi$ -Nucleophil, wobei  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  unabhängig voneinander organische oder metallorganische Reste oder Wasserstoff sind, wobei X eine Abgangsgruppe der Art ist, dass die Verbindungen (I) in Ethanol mit einer Geschwindigkeitskonstante  $k_{\text{EtOH}} > 10^{-6} \text{ s}^{-1}$  (25 °C) solvolysiert werden, dadurch gekennzeichnet, dass die intermediären Carbokationen in neutralen bis basischen wässrigen oder alkoholischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen erzeugt werden, ohne dass eine Lewissäure oder Protonensäure verwendet wird.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  unabhängig voneinander gewählt sind aus der Gruppe verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl, substituiertes oder unsubstituiertes Aryl, substituiertes oder unsubstituiertes Heteroaryl, verzweigtes oder unverzweigtes Alk-2-enyl, Cyclo-, Bicyclo- und Tricycloalkyl, Alkoxy, Aryloxy oder Wasserstoff. Desweiteren können zwei der Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  einen Alkyling bilden.
3. Verfahren gemäss einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass X eine Abgangsgruppe ist, gewählt aus der Gruppe Halogen, Alkoxy, Alkyl- oder Arylsulfonato, substituiertes oder unsubstituiertes Phenoxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Carbamoyl, Alkylloxycarbonyloxy, Aryloxycarbonyloxy, Siloxy, Phosphato, Phosphonato, Hypophosphonato, Alkylperoxy, Sulfato, Sulfenyl, Sulfonyl, S-Alkylsulfoxy, S-Arylsulfoxy, Alkylthio, Arylthio, Thiocyanato, Isothiocyanato, Ureato und Imidyl.
4. Verfahren gemäss einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das verwendete Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch Wasser oder einen Alkohol

umfasst. Lösungsmittelkomponenten sind Wasser, Ethanol, Methanol, 2,2,2-Trifluorethanol, 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol, Tetrahydrofuran, Aceton, Acetonitril und Dioxan.

5. Verfahren gemäss einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen des Typs (I) mit einer Mischung aus einer  $\pi$ -Verbindung in dem entsprechenden Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und evtl. weiteren, basischen anorganischen oder organischen Zusätzen zur Reaktion gebracht werden.
6. Verfahren gemäss einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die als Nucleophil verwendeten  $\pi$ -Verbindungen aliphatische  $\pi$ -Verbindungen aus der Gruppe substituierte Alkene und Alkine, Allyl- und Propargylsilane, Alkylenolether, Silylenolether, (Silyl-) Ketenacetale und Enamine, oder aromatische  $\pi$ -Verbindungen aus der Gruppe der donorsubstituierten oder unsubstituierten Aromaten und Heteroaromaten sind.

## Zusammenfassung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfung durch Umsetzung von elektrophilen Substraten, die eine Solvolysengeschwindigkeit  $k_{\text{EtOH}}$  (25 °C)  $> 10^{-6} \text{ s}^{-1}$  besitzen und  $\pi$ -Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass die intermediären Carbokationen in neutralen bis basischen wässrigen oder alkoholischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen erzeugt werden, ohne dass eine Lewissäure oder Protonensäure zum Einsatz kommt.

Mit Hilfe des entwickelten Verfahrens werden aus den elektrophilen Substraten (I) durch Solvolyse intermediär Carbokationen erzeugt. Diese können entgegen der generellen Auffassung durch anwesende  $\pi$ -Nucleophile abgefangen werden.

Dadurch kommen CC-Bindungsknüpfungen ohne den herkömmlichen Lewis- oder Protonensäure-Zusatz im Sinne von Friedel-Crafts- oder dazu verwandter Reaktionen zustande.

Somit erlaubt das Verfahren eine einfache Umsetzung der Substrate unter moderaten Reaktionsbedingungen und bietet gegenüber den etablierten Synthesemöglichkeiten prägnante ökologische und ökonomische Vorteile.

Beschreibung:

Verfahren zur CC-Bindungsknüpfung zwischen elektrophilen Substraten und  $\pi$ -Verbindungen in neutralen bis basischen wässrigen oder alkoholischen Lösungsmitteln ohne den Einsatz einer Lewis- oder Protonensäure

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfung durch Umsetzung von elektrophilen Substraten mit einer Solvolysegeschwindigkeit  $k_{\text{EtOH}}$  (25 °C)  $> 10^{-6} \text{ s}^{-1}$  und  $\pi$ -Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass die intermediären Carbokationen in neutralen bis basischen wässrigen oder alkoholischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen erzeugt werden, ohne dass eine Lewissäure oder Protonensäure zum Einsatz kommt.

Lewis-Säure- (oder auch Protonen-Säure-) induzierte Umsetzungen von Elektrophilen, wie z.B. Alkylhalogeniden mit  $\pi$ -Verbindungen wie z.B. Arenen oder Heteroarenen (Friedel-Crafts-Alkylierungen: C. Friedel, J.M. Crafts, J. Chem. Soc. 1877, 32, 725; C.C. Price, Org. React. 1946, 3, 1-82; G.A. Olah, Friedel-Crafts and Related Reactions, Wiley, New York, 1963-1964, Bd. 1 und 2; R. Taylor, Electrophilic Aromatic Substitution, Wiley, New York, 1990, S. 187-203.), oder anderen ungesättigten Systemen stellen wichtige CC-verknüpfende Reaktionen zur Einführung von Alkylsubstituenten in Arene oder andere  $\pi$ -Systeme dar.

Bei diesen häufig als Friedel-Crafts-, Hoaglin-Hirsch- (R.I. Hoaglin, D.H. Hirsch, J. Am. Chem. Soc. 1949, 71, 3468-3472.), Hosomi-Sakurai- (A. Hosomi, Acc. Chem. Res. 1988, 21, 200-206; I. Fleming, J. Dunogues, R. Smithers, The Electrophilic Substitution of Allylsilanes and Vinylsilanes, in: Organic Reactions, A. S. Kende (Hrsg.), Wiley, New York, 1989, Vol. 37, 57-575.) oder Mukaiyama-Reaktionen (T. Mukaiyama, M. Murakami, Synthesis 1987, 1043-1054; R. Mahrwald, Chem. Rev. 1999, 99, 1095-1120; M.T. Reetz, W.F. Maier, H. Heimbach, Chem. Ber. 1980, 113, 3734-3740; M.T. Reetz, W.F. Maier, I. Chatziosifidis, A. Giannis, H. Heimbach, U. Löwe, Chem. Ber. 1980, 113, 3741-3757.) bezeichneten Verfahren werden zur Aktivierung der elektrophilen Substrate üblicherweise Metallhalogenide des Formeltyps  $\text{MX}_n$ , wie z.B.  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{BF}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{SbF}_5$ ,  $\text{GaCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$  (G.A. Olah, S. Kobayashi, M. Tashiro, J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 7448.) oder  $\text{POCl}_3$  eingesetzt, die bei der Aufarbeitung der Reaktionsansätze durch Hydrolyse irreversibel deaktiviert werden.

Als Lösungsmittel werden häufig chlorierte Kohlenwasserstoffe eingesetzt, die ein geringes Koordinierungsvermögen gegenüber Metallhalogeniden aufweisen. Da die Lewis-Säuren feuchtigkeitsempfindlich sind, wird unter striktem Feuchtigkeitsausschluss gearbeitet, was großen präparativen Aufwand verursacht.

Der Einsatz von wässrigen Reaktionsmedien hat große Bedeutung in der synthetischen organischen Chemie erlangt. CC-verknüpfende Reaktionen, die in solchen Lösungsmitteln durchgeführt werden können, stellen hierbei eine große Herausforderung dar (A. Lubineau, J. Ange, Y. Queneau, *Synthesis* 1994, 741-760; C.J. Li, *Chem. Rev.* 1993, 93, 2923-2035.). Desweiteren werden in wässrigen Medien oft bessere Reaktivitäten und Selektivitäten erzielt als unter wasserfreien Bedingungen (S. Kobayashi, K. Manabe, *Chem. Eur. J.* 2002, 18, 4094-4101; S. Kobayashi, *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 15-27.).

Die Anwendungsbreite von Friedel-Crafts-Reaktionen ist aus einer Vielzahl von Gründen begrenzt.

Viele Heteroaromaten eignen sich nicht für die Friedel-Crafts-Alkylierung. Weiterhin stören auch zahlreiche funktionelle Gruppen wie -OH, -OR, -NH<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>, die von der Lewis-Säure komplexiert werden, den Reaktionsverlauf (T. Laue, A. Plagens, *Namens- und Schlagwort-Reaktionen der organischen Chemie*, Teubner, Stuttgart, 1994, S. 128-132.).

Beim Einsatz von Alkoholen als Elektrophile ist in einigen Fällen bekannt, dass Lewis-Säuren durch Protonen-Säuren, insbesondere H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> oder HF, ersetzt werden können. Jedoch ergeben sich vor allem beim Einsatz von HF erhebliche Nachteile. HF ist stark giftig und korrosiv.

Substrate, die säurelabile Gruppen, wie z.B. Alkylenolether, Silylenolether, Ketenacetale oder Enamine beinhalten, können durch Lewis- oder Protonensäuren zersetzt werden.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren bereitzustellen, durch welches eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsknüpfung im Sinne einer Friedel-Crafts- oder dazu verwandten Reaktion ohne die Verwendung einer Lewis- oder Protonen-Säure in nichtchlorierten Lösungsmitteln bewerkstelligt wird und somit den Einsatz einer Vielzahl zusätzlicher Substrate unter moderaten Reaktionsbedingungen erlaubt, was gegenüber den etablierten Synthesemöglichkeiten prägnante ökologische und ökonomische Vorteile bietet. Diese Aufgabe wird gelöst durch den Einsatz von Verbindungen des allgemeinen Formeltyps (I),



welche Solvolysengeschwindigkeiten  $k_{\text{EtOH}} > 10^{-6} \text{ s}^{-1}$  (25 °C) aufweisen.

Die relative Bildungsgeschwindigkeit von Carbokationen kann u.a. mit Hilfe der Ethanolysenkonstante  $k_{\text{EtOH}}$ , d.h. der Geschwindigkeitskonstante der Solvolyse in 100 % Ethanol bei 25 °C angegeben werden.

Insbesondere zur Angabe der relativen Reaktivität von Alkylhalogeniden, vor allem von Chloriden oder Bromiden, ist diese Bestimmungsgröße herangezogen worden. Die entsprechenden Werte für  $k_{\text{EtOH}}$  (25 °C) können zahlreichen Veröffentlichungen (J.-P. Dau-Schmidt, H. Mayr, Chem. Ber. 1994, 127, 205-212; Dissertation J.-P. Dau-Schmidt, Medizinische Universität zu Lübeck 1992; P. Vogel, Carbocation Chemistry, Elsevier, Amsterdam, 1985, Kapitel 7; G.A. Olah, P. von R. Schleyer, Carbonium Ions, Vol. 1-5, Interscience, New York, 1968-1976; X. Creary, Advances in Carbocation Chemistry, Vol. 1, JAI, Greenwich, CT, 1989; J.M. Coxon, Advances in Carbocation Chemistry, Vol. 2, JAI, Greenwich, CT, 1995.) entnommen werden. Zur Bestimmung weiterer Solvolysengeschwindigkeiten kann das bei Winstein und Grunwald (E. Grunwald, S. Winstein, J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 846-854; S. Winstein, E. Grunwald, H.W. Jones, J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 2700-2707.) beschriebene Verfahren verwendet werden.

Beispiele für die Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  an den Verbindungen des Typs (I) mit den angegebenen Mindestwerten an  $k_{\text{EtOH}}$ , die jedoch keine erschöpfende Aufzählung darstellen, sind Substituenten, die unabhängig voneinander gewählt sind aus der Gruppe verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl, vorzugsweise C1-C4 Alkyl, insbesondere Methyl, Aryl, vorzugsweise C6-C10 Aryl, insbesondere Phenyl, substituiertes Aryl, vorzugsweise durch Amino-, Alkoxy- oder Alkylsubstituenten, insbesondere 4-Methoxyphenyl (Anisyl) und 4-Methylphenyl (Tolyl), substituiertes oder unsubstituiertes Heteroaryl, insbesondere Thiophen, Furan und Pyrrol, verzweigtes oder unverzweigtes Alkenyl, vorzugsweise C2-C10 Alkenyl, insbesondere 3-Methylbut-2-enyl, Cycloalk-2-enyl, vorzugsweise C4-C7 Cycloalk-2-enyl, insbesondere Cyclopent-2-enyl und Cyclohex-2-enyl, Cyclo-, Bicyclo- und Tricycloalkyl, vorzugsweise C3-C8 Cycloalkyl und C5-C8 Bicyclo- und Tricycloalkyl, Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, Aryloxy oder Wasserstoff. Desweiteren können zwei der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  einen Alkylring bilden, vorzugsweise C3-C8 Cycloalkyl und C5-C8 Bicyclo- und Tricycloalkyl.

X entspricht einer durch die angegebene Solvolysengeschwindigkeit vorgegebenen Abgangsgruppe; insbesondere ist X = Halogen, Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, Ethoxy, und Benzyloxy, Alkyl- oder Arylsulfonato, insbesondere Methansulfonato, Trifluormethansulfonato, Benzolsulfonato, p-Toluolsulfonato; es kann aber auch gewählt sein aus der Gruppe substituiertes oder unsubstituiertes Phenoxy, Acyloxy, Benzoyloxy, Carbamoyl, Alkylloxycarbonyloxy, Aryloxycarbonyloxy, Siloxy, insbesondere Trimethylsiloxyl, Phosphato, Phosphonato, Hypophosphonato, Alkylperoxy, Sulfato, Sulfenyl, Sulfonyl, S-Alkylsulfoxy, S-Arylsulfoxy, Alkylthio, Arylthio, Thiocyanato, Isothiocyanato, Ureato und Imidyl. Synthetisch leicht

zugänglich und als sehr effektiv erwiesen haben sich Verbindungen mit X = Halogen. Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt für Chlor und Brom. Eine Zusammenstellung möglicher Abgangsgruppen zeigt Aufstellung 1.1.

### Aufstellung 1.1

Halogen  $-I$  ,  $-Br$  ,  $-Cl$  ,  $-F$

Sauerstoff-Substituenten

$-OCH_3$  ,  $-OC_2H_5$  ,  $-OCH_2Ph$  ,  $-OCH_2CH=CH_2$  ,  $-OCH_2CF_3$

$-O-\text{C}_6\text{H}_5$  ,  $-O-\text{C}_6\text{H}_4-Cl$  ,  $-O-\text{C}_6\text{H}_4-NO_2$  ,  $-O-\text{C}_6\text{H}_3(NO_2)_2$  ,  $-O-\text{C}_6\text{H}_2(NO_2)_3$  ,  $-O-\text{C}_6\text{H}_4-CN$

$-O-\text{C}(=O)-CH_3$  ,  $-O-\text{C}(=O)-C(CH_3)_3$  ,  $-O-\text{C}(=O)-CF_3$  ,  $-O-\text{C}(=O)-C_3F_7$

$-O-\text{C}(=O)-\text{C}_6\text{H}_5$  ,  $-O-\text{C}(=O)-\text{C}_6\text{H}_4-Br$  ,  $-O-\text{C}(=O)-\text{C}_6\text{H}_4-NO_2$  ,  $-O-\text{C}(=O)-\text{C}_6\text{H}_3(NO_2)_2$

$-O-\text{C}(=O)-NMe_2$  ,  $-O-\text{C}(=O)-NH_2$  ,  $-O-\text{C}(=O)-NHPh$  ,  $-O-\text{C}(=O)-NPh_2$

$-O-\text{C}(=O)-OMe$  ,  $-O-\text{C}(=O)-OtBu$  ,  $-O-\text{C}(=O)-OPh$  ,  $-O-\text{C}(=O)-OBn$  ,  $-O-\text{C}(=O)-OAc$

$-O-\text{C}(=NH)-CCl_3$

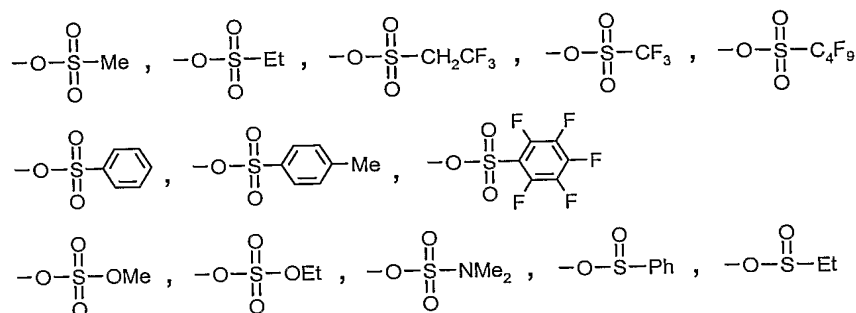
$-OSiMe_3$  ,  $-OSiMe_2tBu$  ,  $-OSiPh_3$  ,  $-OSi(OEt)_3$  ,  $-OSiMe_2Ph$  ,  $-OSi(i-Pr)_3$

$-O-N=O$  ,  $-O-NO_2$  ,  $-O-N=NAr$

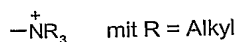
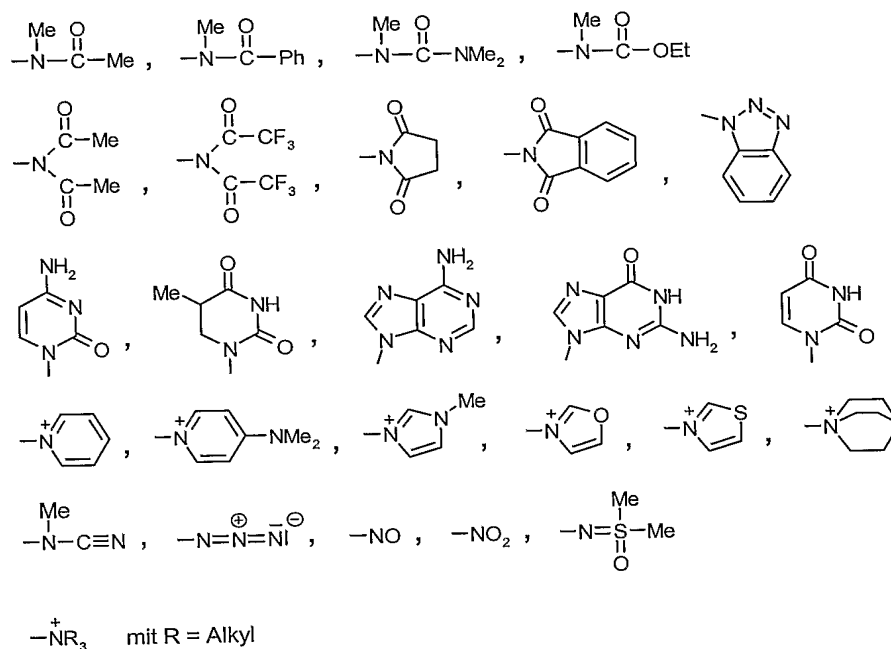
$-O-\text{P}(=O)(O^-)-O^-$  ,  $-O-\text{P}(=O)(OMe)-O^-$  ,  $-O-\text{P}(=O)(OMe)_2$  ,  $-O-\text{P}(=O)(O^-)-O-\text{P}(=O)(O^-)-O^-$

$-O-\text{P}(=O)(OMe)-Me$  ,  $-O-\text{P}(=O)(OMe)-Ph$  ,  $-O-\text{P}(=O)(OMe)_2$  ,  $-O-\text{P}(=O)(OMe)-Ph$  ,  $-O-\text{P}(=O)(OMe)-Ph$  ,  $-O-P(OEt)_2$

$-O-OtBu$



#### Stickstoff-Substituenten

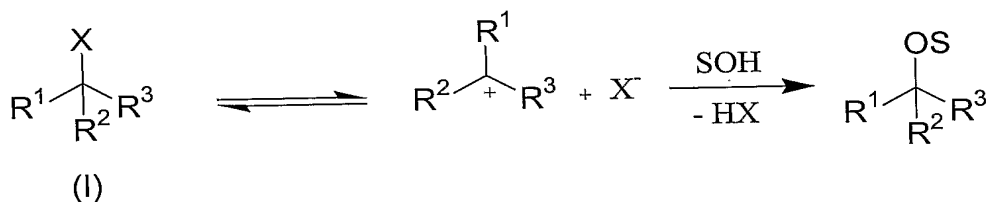


Die bei dem Verfahren erfindungsgemäß als nucleophile Verbindungen einsetzbaren  $\pi$ -Verbindungen sind aliphatische  $\pi$ -Nucleophile, wie z.B. substituierte Alkene und Alkine, Allyl- und Propargylsilane, Alkylenoether, Silylenoether, (Silyl-) Ketenacetale und Enamine, oder aromatische  $\pi$ -Nucleophile, wie z.B. donorsubstituierte Aromaten, Heteroaromaten, vorzugsweise substituierte oder unsubstituierte Furane, Thiophene, Pyrrole oder Indole. Die eingesetzten  $\pi$ -Verbindungen werden als Lösungen in einem Konzentrationsbereich von 0.01 M bis 20 M, vorzugsweise 0.1 M bis 5 M, insbesondere 0.5 M bis 2 M in den nachfolgend aufgeführten Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen eingesetzt.

Die eingesetzten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische sind oder setzen sich zusammen aus der Gruppe Alkohole, insbesondere Ethanol, Methanol, 2,2,2-Trifluorethanol oder 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol, Tetrahydrofuran, Wasser, Aceton, Acetonitril und Dioxan. Insbesondere kommen Aceton/Wasser-Mischungen, vorzugsweise 80 % wässriges Aceton (80A20W (v/v)), Acetonitril/Wasser-Mischungen, vorzugsweise 90 % wässriges Acetonitril (90AN10W (v/v)), oder reines 2,2,2-Trifluorethanol zum Einsatz.

Die Solvolyse von Verbindungen des Typs (I) in den oben angeführten Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen folgt dem Reaktionsschema 1.2, wobei SOH die nucleophile Komponente in einem der verwendeten Lösungsmitteln ist:

Reaktionsschema 1.2



Es wurden zahllose Untersuchungen über Geschwindigkeiten und Produkte von S<sub>N</sub>1-Reaktionen durchgeführt (J.-P. Dau-Schmidt, H. Mayr, Chem. Ber. 1994, 127, 205-212; Dissertation J.-P. Dau-Schmidt, Medizinische Universität zu Lübeck 1992; P. Vogel, Carbocation Chemistry, Elsevier, Amsterdam, 1985, Kapitel 7; G.A. Olah, P. von R. Schleyer, Carbonium Ions, Vol. 1-5, Interscience, New York, 1968-1976; X. Creary, Advances in Carbocation Chemistry, Vol. 1, JAI, Greenwich, CT, 1989; J.M. Coxon, Advances in Carbocation Chemistry, Vol. 2, JAI, Greenwich, CT, 1995.). Ein beträchtlicher Teil der Kenntnisse über den Zusammenhang zwischen Struktur und Reaktivität von Carbokationen (R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>C<sup>+</sup>), den Zwischenstufen dieser Reaktionen, wurde aus Solvolyse-Studien abgeleitet.

Im zweiten Reaktionsschritt (Reaktionsschema 1.2) wird in einer schnellen Reaktion das intermediär gebildete Carbokation durch das entsprechende Lösungsmittel abgefangen. Nach Meinung der Fachwelt sind solche Abfangreaktionen durch Lösungsmittel zu schnell, als dass eine Reaktion zwischen dem intermediär generierten Carbokation und einem eventuell anwesenden π-Nucleophil stattfinden könnte.

Lediglich im speziellen Beispiel des α-(N,N-Dimethylthiocarbamoyl)-4-methoxybenzylkations wurde im Rahmen mechanistischer Untersuchungen gezeigt, dass dieses Intermediat durch π-Nucleophile, die durch N > 6 der Mayr-Skala gekennzeichnet sind, abgefangen werden kann,

wenn es solvolytisch in 50 % wässrigem Acetonitril (50AN50W (v/v)) erzeugt wird. Da Nucleophilie-Parameter für Lösungsmittel damals nicht zur Verfügung standen, konnte diese Beobachtung nicht verallgemeinert werden. Weder war es erkennbar, dass dies auch für andere Typen von Carbokationen gelten muss, noch konnten Konsequenzen für die Organische Synthese gezogen werden. Seit der von Richard zitierten Veröffentlichung von Mayr (Angew. Chem. 1994, 106, 990-1010.) wurden für zahlreiche weitere  $\pi$ -Systeme die Nucleophilie-Parameter N und s publiziert (H. Mayr, B. Kempf, A.R. Ofial, Acc. Chem. Res. 2003, 36, 66-77; B. Kempf, N. Hampel, A.R. Ofial, H. Mayr, Chem. Eur. J. 2003, 9, 2209-2218.). Für zahlreiche nucleophile  $\pi$ -Systeme können die Werte N und s diesen Veröffentlichungen entnommen werden.

Der Durchbruch zu der nun vorliegenden Erfindung kam dadurch zustande, dass mit Hilfe photometrischer Messungen durch konventionelle UV-Vis-Spektroskopie, Stopped-Flow-Methoden und Laser-Flash-Techniken jetzt auch N- und s-Parameter für die erfindungsgemäß verwendeten Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische ermittelt werden konnten (Aufstellung 1.3).

### Aufstellung 1.3

Solvens <sup>a</sup>	N	s
W	5.20	0.89
91W9AN	5.16	0.91
80W20AN	5.04	0.89
67W33AN	5.05	0.90
50W50AN	5.05	0.89
33W67AN	5.02	0.90
20W80AN	5.02	0.89
10W90AN	4.56	0.94
20W80A	5.77	0.87
10W90A	5.70	0.85
T	1.23	0.92
90T10W	2.93	0.88
80T20W	3.20	0.88
60T40W	3.42	0.90
50T50W	3.57	0.89
40T60W	3.77	0.88
20T80W	4.78	0.83
10T90W	5.04	0.90
E	7.44	0.90
90E10W	7.03	0.86
80E20W	6.68	0.85
60E40W	6.28	0.87
50E50W	5.96	0.89
40E60W	5.81	0.90
20E80W	5.54	0.94
10E90W	5.38	0.91
91E9AN	7.10	0.90
80E20AN	6.94	0.90
67E33AN	6.74	0.89
50E50AN	6.37	0.90
33E67AN	6.06	0.90
20E80AN	5.77	0.92
10E90AN	5.19	0.96
M	7.54	0.92
91M9AN	7.45	0.87
80M20AN	7.20	0.89
67M33AN	7.01	0.91
50M50AN	6.67	0.90
33M67AN	6.38	0.92
20M80AN	6.04	0.94
10M90AN	5.55	0.97

<sup>a</sup> Lösungsmittelgemische sind in Vol-% angegeben (v/v): M = Methanol, E = Ethanol,  
W = Wasser, T = 2,2,2-Trifluorethanol, AN = Acetonitril, A = Aceton.

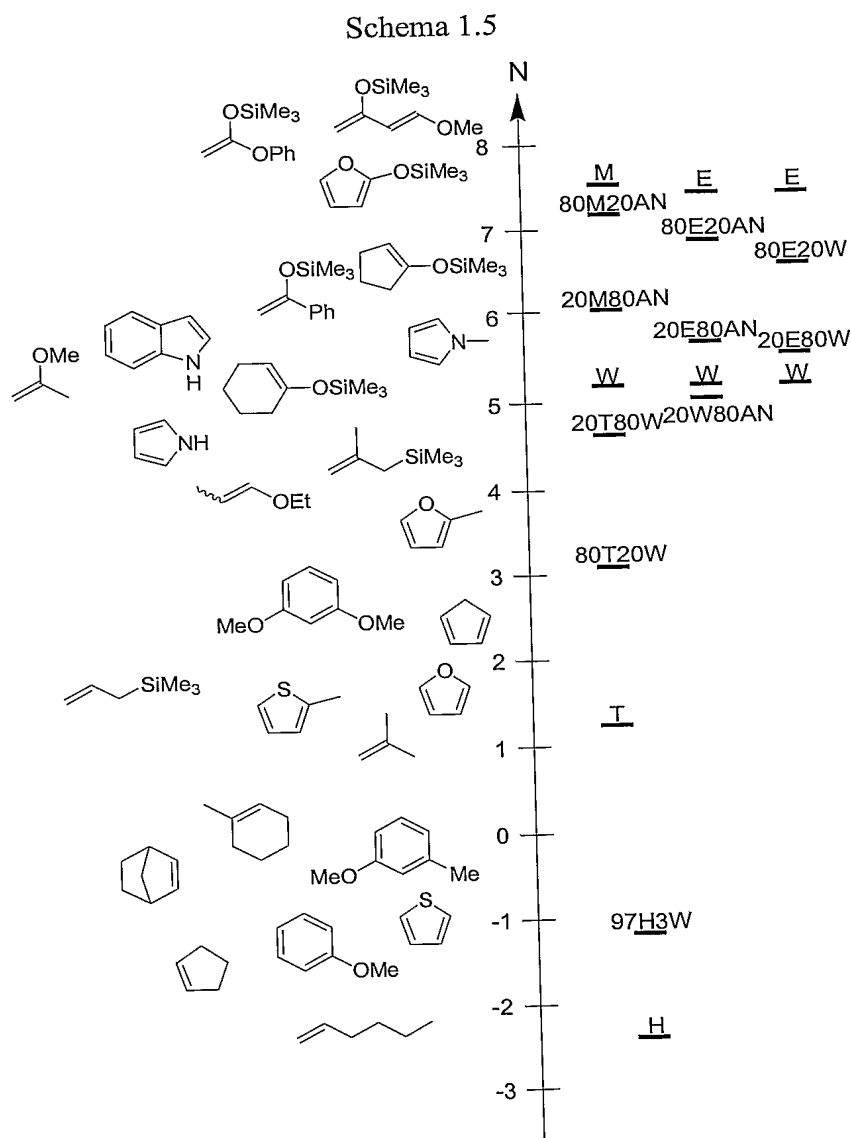
Zudem wurden durch Korrelation der von der Arbeitsgruppe Mayr erhaltenen N-Werte mit den Nucleophilie-Werten  $N_T$ , die von der Arbeitsgruppe Kevill (Advances in Quantitative Structure-Property Relationships, Vol. 1, Charton, M. ed., JAI Press, Greenwich, Connecticut, 1996, 81-115.) aus Solvolysengeschwindigkeiten von Methylsulfoniumionen ermittelt wurden, Näherungswerte für zahlreiche weitere Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische bestimmt (Aufstellung 1.4).

# Aufstellung 1.4

Solvens <sup>a</sup>	N <sub>T</sub> <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>
70E30W	-0.20	6.48 <sup>d</sup>
30E70W	-0.93	5.68 <sup>d</sup>
95A5W	-0.49	6.05
70A30W	-0.42	6.16
60A40W	-0.52	6.00
50A50W	-0.70	5.73
40A60W	-0.83	5.54
30A70W	-0.96	5.34
20A80W	-1.11	5.11
10A90W	-1.23	4.93
80D20W	-0.46	6.10
70D30W	-0.37	6.23
60D40W	-0.54	5.97
50D50W	-0.66	5.79
40D60W	-0.84	5.52
20D80W	-1.12	5.10
97T3W <sup>e</sup>	-3.30	1.81
80T20W <sup>e</sup>	-2.19	3.48
80T20E	-1.76	4.13
60T40E	-0.94	5.37
50T50E	-0.64	5.82
40T60E	-0.34	6.28
20T80E	0.08	6.91
97H3W <sup>e</sup>	-5.26	-1.15
90H10W <sup>e</sup>	-3.84	0.99
70H30W <sup>e</sup>	-2.94	2.35
50H50W <sup>e</sup>	-2.49	3.03

<sup>a</sup> Lösungsmittelgemische sind in Vol-% angegeben (v/v): M = Methanol, E = Ethanol, W = Wasser, T = 2,2,2-Trifluorethanol, A = Aceton, D = Dioxan, H = 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol. <sup>b</sup> N<sub>T</sub>-Werte von Kevill. <sup>c</sup> Für diese Lösungsmittel (-gemische) wird ein typischer s-Parameter von 0.9 vorgeschlagen. <sup>d</sup> interpolierter Wert. <sup>e</sup> Lösungsmittel (-gemische) in Gew.-%.

Mit diesen neu ermittelten Parametern ist es nun möglich, die Nucleophilie der erfindungsgemäß eingesetzten Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische der Nucleophilie von typischen  $\pi$ -Systemen gegenüberzustellen, also einen Vergleich durchzuführen, der der typischen Denkweise von Chemikern fremd ist (Schema 1.5).



Vergleich der Nucleophilie-Parameter N von Lösungsmitteln (-gemischen) mit N-Parametern typischer  $\pi$ -Systeme; Lösungsmittelgemische sind in Vol.-% angegeben (v/v): M = Methanol, E = Ethanol, W = Wasser, T = 2,2,2-Trifluorethanol, AN = Acetonitril, H = 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol (Schema nicht vollständig; weitere Lösungsmittel können den Aufstellungen 1.3 sowie 1.4 entnommen werden).

Wenn das fragliche  $\pi$ -System in Schema 1.5 oberhalb des jeweiligen Lösungsmittels steht, ist es in der Lage, ein in diesem Lösungsmittel generiertes Carbokation abzufangen. Da die N-Parameter von  $\pi$ -Systemen durch Lösungsmittelleffekte etwas verändert werden, können auch  $\pi$ -Systeme, die in Schema 1.5 um bis zu zwei Einheiten unterhalb des jeweiligen Lösungsmittels stehen, die intermediären Carbokationen abfangen.

Bevorzugterweise wurden in dem beanspruchten Verfahren Lösungen von  $\pi$ -Systemen eingesetzt, deren N-Parameter größer als der des jeweils verwendeten Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches ist.

Vor der Zugabe der Elektrophile der allgemeinen Formel (I) wurden den Lösungen evtl. noch basische Zuschläge zugesetzt, welche die entstehenden Säuren HX (X ist vorzugsweise Halogen, insbesondere Chlor oder Brom) abfangen, die bei den Reaktionen als Nebenprodukte entstehen.

Als Zuschläge wurden basische anorganische sowie organische Verbindungen eingesetzt,

vorzugsweise Hydrogencarbonate, Carbonate und Pyridine, insbesondere

Ammoniumhydrogencarbonat ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), Natriumhydrogencarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ),

Ammoniumcarbonat  $[(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3]$ , 2-Chlorpyridin und 2,6-Lutidin. Die Wahl des Zuschlags

wurde im jeweiligen Fall durch Vergleichsexperimente bestimmt.

Die Reaktionszeiten betragen im allgemeinen 1 Sekunde bis 2 Tage, bevorzugt 1 Minute bis 5 Stunden.

Der Verlauf der Reaktion kann beispielsweise mit GCMS- oder NMR-spektroskopischen Untersuchungen verfolgt werden.

Sämtliche isolierte Produkte wurden durch NMR-spektroskopische Methoden, GCMS, IR und, teilweise, Elementaranalysen eindeutig charakterisiert.

## Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Durchführung der Synthesen:

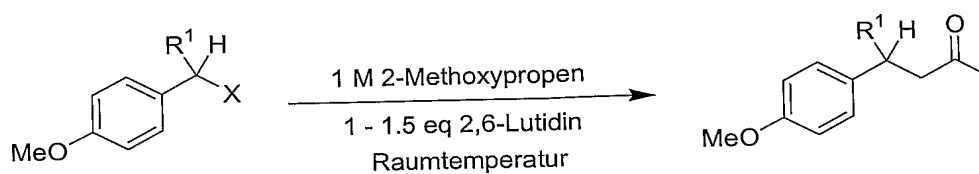
Zu einer Lösung der  $\pi$ -Verbindung in dem jeweils angegebenen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, vorzugsweise einer 0.5 bis 2 molaren Lösung des Nucleophils (welches vorzugsweise in 1.1 bis 10 Äquivalenten bezogen auf das Elektrophil eingesetzt wird), und eventueller Zugabe von vorzugsweise 1 bis 3 Äquivalenten (eq) (bezogen auf das eingesetzte Elektrophil) des basischen Zuschlags, wird das Elektrophil so langsam zugegeben, dass die Reaktionswärme problemlos abgeführt werden kann. Im Falle von Feststoffen werden diese entweder portionsweise zugegeben oder in möglichst wenig inertem Lösungsmittel wie Acetonitril gelöst und tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wird erfindungsgemäß bevorzugt bei Raumtemperatur (rt) gerührt.

Nach beendeter Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit demselben Volumen an Wasser versetzt und die wässrige Phase mehrfach mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über einem Trockenmittel, vorzugsweise Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat, getrocknet und überschüssiges Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Rückstände werden zur weiteren Reinigung beispielsweise einer Destillation bzw. einer Chromatographie an Kieselgel unterworfen.

Eine Durchführung der Synthesen in größerem Maßstab unter Einhaltung der Stöchiometrie der eingesetzten Substanzen ist möglich.

## Beispiele 1 – 2

Der Allgemeinen Arbeitsvorschrift folgend wurden gemäß des beanspruchten Verfahrens verschiedene Elektrophile mit 2-Methoxypropen ( $N = 5.41$ ,  $s = 0.91$ ) analog des nachfolgenden Reaktionsschemas umgesetzt. Die eingesetzten Lösungsmittel (-gemische), Basen, Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind Tabelle 1 zu entnehmen.



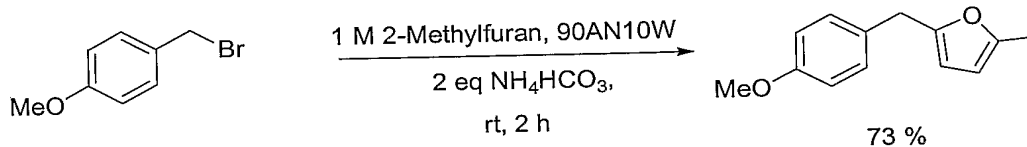
Nr.	R <sup>1</sup>	X	n <sub>El</sub> [mmol]	n <sub>Nu</sub> [mmol]	t [min]	Solvens	V <sub>Solv+Nu</sub> [ml]	Base	Aus- beute
1	4-Methoxy- phenyl	Cl	3.81	25	15	90AN10W	25	2,6- Lutidin	62 %
2	H	Br	4.97	25	180	90AN10W	25	2,6- Lutidin	67 %

Tabelle 1 - n<sub>El</sub> = Stoffmenge Elektrophil, n<sub>Nu</sub> = Stoffmenge Nucleophil, V<sub>Solv+Nu</sub> =  
Gesamtvolumen der 1 molaren Lösung des Nucleophils.

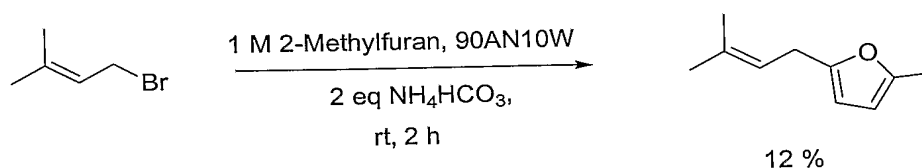
### Beispiele 3 – 7

Gemäß des beanspruchten Verfahrens wurden verschiedene Elektrophile mit 2-Methylfuran ( $N = 3.61$ ,  $s = 1.11$ ) in den angegebenen Lösungsmitteln (-gemischen) nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift bei Raumtemperatur (rt) umgesetzt. Die jeweils eingesetzten Lösungsmittel (-gemische), Basen (eq bezogen auf das Elektrophil), Nucleophilkonzentrationen und Ausbeuten sind den Reaktionsgleichungen zu entnehmen.

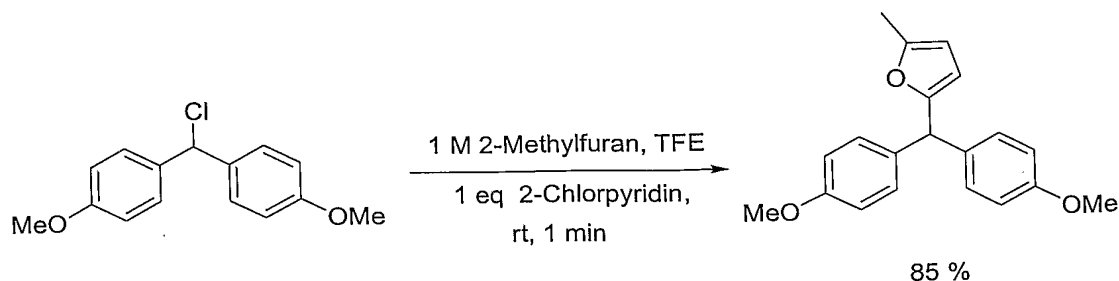
Reaktion von 4-Methoxybenzylbromid (4.97 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (25 ml) von 2-Methylfuran (25 mmol) in 90 % wässrigem Acetonitril (Beispiel 3):



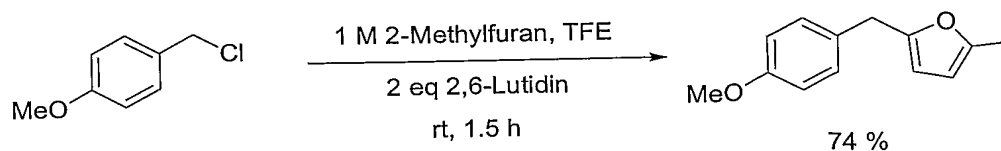
Reaktion von Prenylbromid (6.71 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (20 ml) von 2-Methylfuran (20 mmol) in 90 % wässrigem Acetonitril (Beispiel 4):



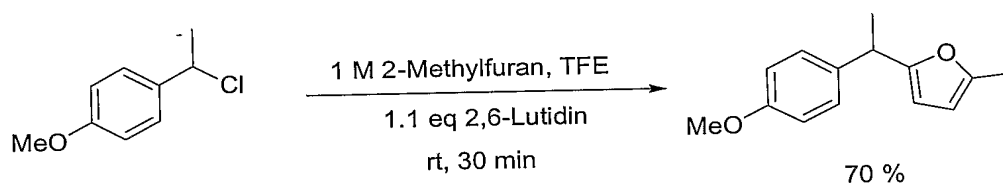
Reaktion von Chlor-bis(4-methoxyphenyl)methan (3.81 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (20 ml) von 2-Methylfuran (20 mmol) in 2,2,2-Trifluorethanol (Beispiel 5):



Reaktion von 4-Methoxybenzylchlorid (12.8 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (50 ml) von 2-Methylfuran (50 mmol) in 2,2,2-Trifluorethanol (Beispiel 6):

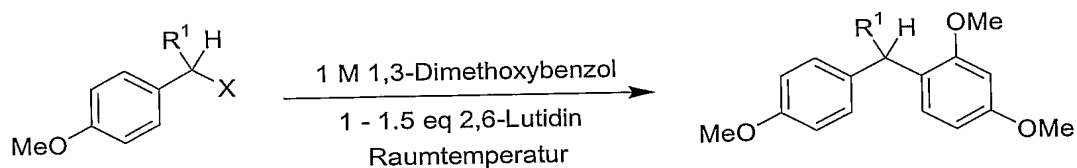


Reaktion von 1-Anisylethylchlorid (5.86 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (25 ml) von 2-Methylfuran (25 mmol) in 2,2,2-Trifluorethanol (Beispiel 7):



## Beispiele 8 – 10

Der Allgemeinen Arbeitsvorschrift folgend wurden gemäß des beanspruchten Verfahrens verschiedene Elektrophile mit 1,3-Dimethoxybenzol ( $N = 2.48$ ;  $s = 1.09$ ) in 2,2,2-Trifluorethanol (TFE) analog des nachfolgenden Reaktionsschemas umgesetzt. Die eingesetzten Basen, Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind Tabelle 2 zu entnehmen.

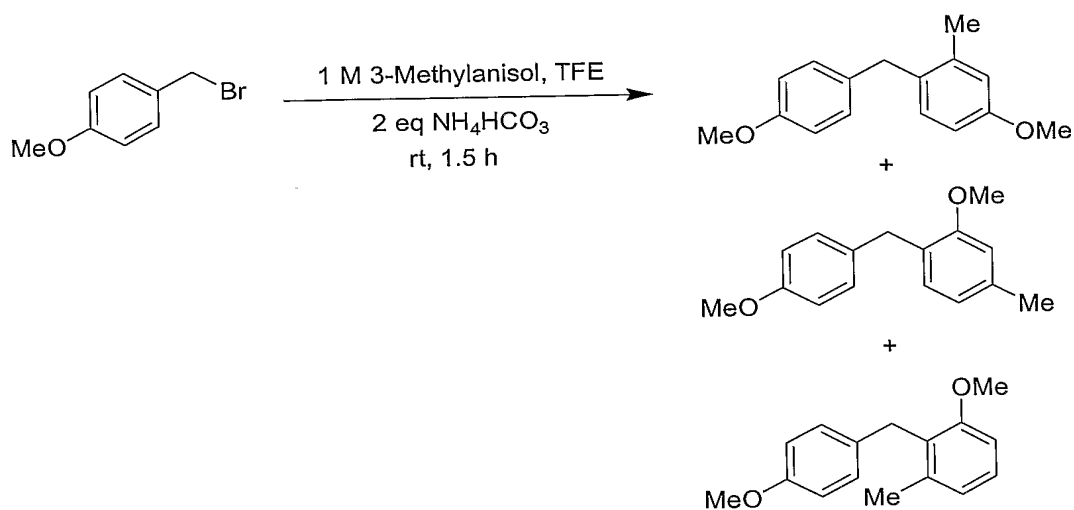


Nr.	R <sup>1</sup>	X	n <sub>El</sub> [mmol]	n <sub>Nu</sub> [mmol]	V <sub>Solv+Nu</sub> [ml]	t [min]	Base	Ausbeute
8	H	Cl	6.39	25	25	30	1.5 eq 2,6-Lutidin	84 % + 7 % 1,2,3- Substitution
9	H	Cl	6.39	25	25	30	---	79 % + 5 % 1,2,3- Substitution
10	Me	Cl	5.86	25	25	30	1.1 eq 2,6-Lutidin	52 %

Tabelle 2 - n<sub>El</sub> = Stoffmenge Elektrophil, n<sub>Nu</sub> = Stoffmenge Nucleophil, V<sub>Solv+Nu</sub> =  
Gesamtvolumen der 1 molaren Lösung des Nucleophils.

## Beispiel 11

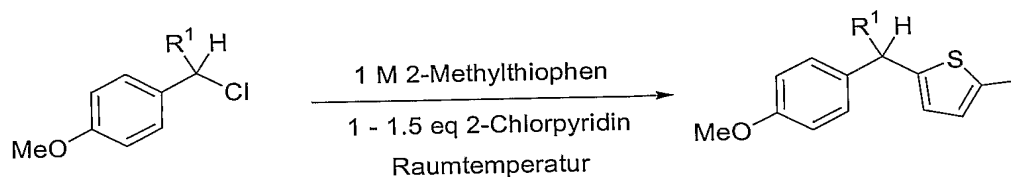
Der Allgemeinen Arbeitsvorschrift folgend wurde gemäß des beanspruchten Verfahrens 4-Methoxybenzylbromid (3.73 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (25 ml) von 3-Methylanisol (N = 0.13; s = 1.27) (25 mmol) in 2,2,2-Trifluorethanol (TFE) analog des nachfolgenden Reaktionsschemas umgesetzt. Die eingesetzte Base, die Reaktionsbedingungen und die Ausbeute sind der Reaktionsgleichung zu entnehmen.



Gesamtausbeute 97%

## Beispiele 12 – 13

Der Allgemeinen Arbeitsvorschrift folgend wurden gemäß des beanspruchten Verfahrens verschiedene Elektrophile mit 2-Methylthiophen ( $N = 1.26$ ;  $s = 0.96$ ) in 2,2,2-Trifluorethanol (TFE) analog des nachfolgenden Reaktionsschemas umgesetzt. Die eingesetzten Basen, Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind Tabelle 3 zu entnehmen.

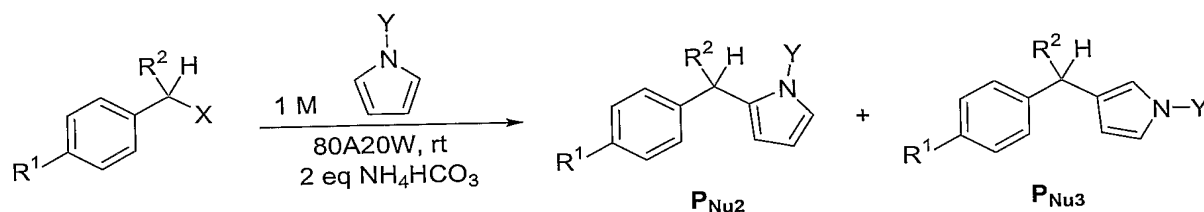


Nr.	R <sup>1</sup>	X	n <sub>El</sub> [mmol]	n <sub>Nu</sub> [mmol]	V <sub>Solv+Nu</sub> [ml]	t [min]	Base	Ausbeute
12	4-Methoxy-phenyl	Cl	3.81	20	20	2	1.1 eq 2-Chlor- pyridin	83 %
13	Me	Cl	5.86	25	25	30	1.1 eq 2-Chlor- pyridin	81 %

Tabelle 3 - n<sub>El</sub> = Stoffmenge Elektrophil, n<sub>Nu</sub> = Stoffmenge Nucleophil, V<sub>Solv+Nu</sub> =  
Gesamtvolumen der 1 molaren Lösung des Nucleophils.

## Beispiele 14 – 17

Der Allgemeinen Arbeitsvorschrift folgend wurden gemäß des beanspruchten Verfahrens verschiedene Elektrophile mit 1-Methylpyrrol ( $N = 5.85$ ;  $s = 1.03$ ) und Pyrrol ( $N = 4.63$ ;  $s = 1.00$ ) in 80 % wässrigem Aceton (80A20W) oder Wasser (W) analog des nachfolgenden Reaktionsschemas umgesetzt. Das jeweils verwendete Lösungsmittel (Solvens), die Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind Tabelle 4 zu entnehmen.

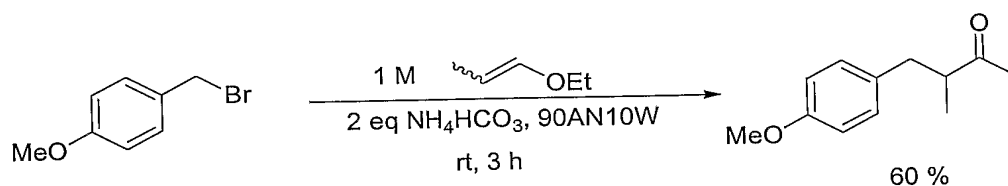


Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Y	Solvens	n <sub>El</sub> [mmol]	n <sub>Nu</sub> [mmol]	V <sub>Solv+N<sub>u</sub></sub> [ml]	t [h]	Ausbeute P <sub>Nu2</sub> /P <sub>Nu3</sub>
14	OMe	H	Br	Me	80A20W	4.97	25	25	0.5	49 % / 21 %
15	H	Ph	Cl	Me	80A20W	4.93	25	25	24	47 % / 21 %
16	H	Ph	Br	H	80A20W	4.05	25	25	0.5	81 % / 13 %
17	H	Ph	Br	H	W	6.25	25	25	0.5	74 % / 2 %

Tabelle 4 - n<sub>El</sub> = Stoffmenge Elektrophil, n<sub>Nu</sub> = Stoffmenge Nucleophil, V<sub>Solv+N<sub>u</sub></sub> = Gesamtvolumen der 1 molaren Lösung des Nucleophils.

### Beispiel 18

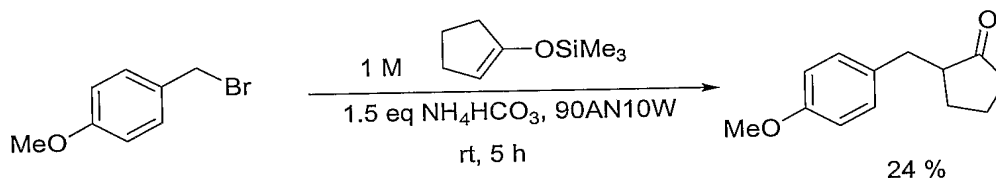
Der Allgemeinen Arbeitsvorschrift folgend wurde gemäß des beanspruchten Verfahrens 4-Methoxybenzylbromid (2.49 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (25 ml) von Ethylprop-1-enylether (cis/trans-Isomerengemisch) (25 mmol) in 90 % wässrigem Acetonitril (90AN10W) analog des nachfolgenden Reaktionsschemas umgesetzt. Die eingesetzte Base, die exakten Reaktionsbedingungen sowie die Ausbeute sind in der Reaktionsgleichung angegeben.



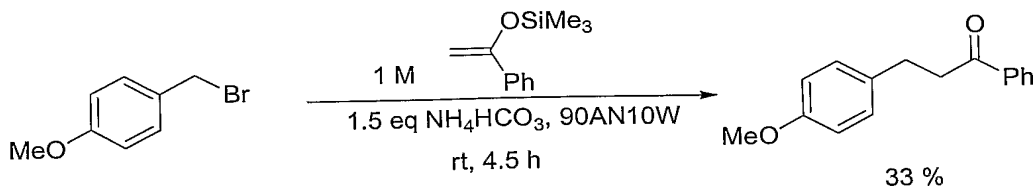
## Beispiele 19 – 20

Der Allgemeinen Arbeitsvorschrift folgend wurde gemäß des beanspruchten Verfahrens 4-Methoxybenzylbromid mit 1-Trimethylsiloxycyclopenten ( $N = 6.57$ ;  $s = 0.93$ ) und 1-Phenyl-1-trimethylsiloxyethylen ( $N = 6.22$ ;  $s = 0.96$ ) in 90 % wässrigem Acetonitril (90AN10W) analog der nachfolgenden Reaktionsschemen umgesetzt. Die eingesetzten Basen, Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind in der jeweiligen Reaktionsgleichung angegeben

Reaktion von 4-Methoxybenzylbromid (1.24 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (10 ml) von 1-Trimethylsiloxycyclopenten (10 mmol) in 90 % wässrigem Acetonitril (90AN10W) (Beispiel 19):



Reaktion von 4-Methoxybenzylbromid (1.24 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (10 ml) von 1-Phenyl-1-trimethylsiloxyethylen (10 mmol) in 90 % wässrigem Acetonitril (90AN10W) (Beispiel 20):



## Beispiel 21

Der Allgemeinen Arbeitsvorschrift folgend wurde gemäß des beanspruchten Verfahrens Chlor-bis(4-methoxyphenyl)methan (3.81 mmol) mit einer 1 molaren Lösung (25 ml) von Indol ( $N = 5.80$ ;  $s = 0.80$ ) (25 mmol) in 80 % wässrigem Aceton (80A20W) analog des nachfolgenden Reaktionsschemas umgesetzt. Die eingesetzte Base, Reaktionsbedingungen und die Ausbeute sind der Reaktionsgleichung zu entnehmen.

